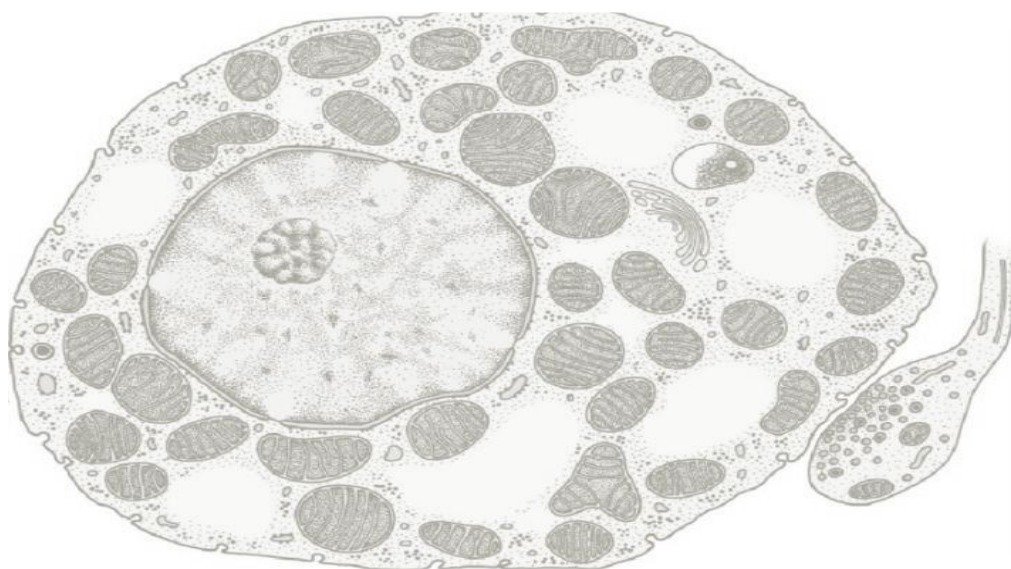


EL TEIXIT ADIPÓS MARRÓ COM A TERÀPIA CONTRA L'OBESITAT



ÍNDEX

1. L'obesitat, un problema greu en la nostra societat.....	3
2. La importància del BAT.....	4
3. La termogènesi	
3.1. El paper de la UCP1.....	6
3.2. Regulació fisiològica de la termogènesi.....	7
3.2.1 Regulació termogènica induïda per fred mitjançant Norepinefrina.....	7
3.2.2. Contribució de les hormones tiroidees en la termogènesi.....	9
3.2.3. Termogènesi induïda per la dieta.....	9
4. Els adipòcits "beige"	10
5. El BAT com a possible solució per a combatre l'obesitat.....	11
6. Conclusions.....	13
7. Bibliografia	15

Resum

L'obesitat està causant greus problemes de salut a nivell mundial. Per aquest motiu, s'han dedicat grans esforços científics per a poder combatre-la, però fins al moment no s'ha aconseguit. La majoria de les teràpies proposades es basen en disminuir la ingesta energètica, però dades recents suggereixen que augmentar la despesa energètica cel·lular pot ser un bon enfocament per a reduir la quantitat de greix. Aquí és on pren importància el teixit adipós marró (BAT), el qual està especialitzat en dissipar energia química en forma de calor mitjançant el procés de termogènesi, en defensa al fred o a l'alimentació hipercalòrica. Aquest procés necessita cremar principalment àcids grassos i glucosa. És per aquest motiu que el BAT és un objectiu terapèutic contra l'obesitat molt important.

Fins ara, es creia que només es trobava en nadons i nens, però estudis recents demostren la seva existència en humans adults. També s'ha vist, que adipòcits blancs poden passar a marrons mitjançant el procés "d'embruniment", quedant així com a adipòcits "beige", els quals també tenen propietats termogèniques. Finalment, en aquest treball, es mostren dos possibles enfocaments terapèutics basats en el BAT per combatre l'obesitat, en un dels quals, elements de certs aliments tenen un paper molt important.

1.L'obesitat, un problema greu en la nostra societat:

Les pandèmies contemporànies de l'obesitat i la diabetis són devastadores en grandària i taxa de creixement. Més d'un bilió d'adults tenen sobrepès (IMC > 25) o obesitat (IMC > 30), i més de 150 milions d'adults tenen diabetis, la majoria dels quals tenen diabetis de tipus 2, impulsada per la resistència a la insulina i associada a l'obesitat. A més, també té una contribució epidèmica mundial en el desenvolupament de dislipèmies, malalties cardiovasculars o fins i tot càncers.

Les estratègies terapèutiques actuals són insuficients per a evitar el creixement de les taxes d'obesitat, degut al fet que el cos humà presenta una forta resistència a la pèrdua de pes. Els tractaments dels pacients amb obesitat requereixen esforços significants en els seus estils de vida, modificacions que sovint resulten difícil d'implementar i que tenen una probabilitat d'èxit transitòria.

Altres enfocaments, com els tractaments amb fàrmacs o la cirurgia, només són adequats per a grups limitats de la població obesa o van acompanyats de riscos. A part, només existeixen dos fàrmacs aprovats per la FDA per tal de tractar l'obesitat (la Fentermina, que regula el centre saciant (SNC) i l'Orlistat, que redueix l'absorció intestinal). Així doncs, s'han destinat considerables esforços per al desenvolupament de noves eines terapèutiques.

Recentment, ha sorgit una possible idea que ha generat un gran interès en la comunitat científica mèdica. Aquesta es basa en l'augment de la despesa energètica a través de l'estimulació del teixit adipós marró o BAT (*Brown Adipose Tissue*). La seva funció principal és generar calor a través de la dissipació química d'energia mitjançant, principalment, l'oxidació de lípids i glucosa. S'estima que, en humans, el BAT activat pot contribuir fins a un 15% de la despesa energètica (Lockie et al., 2013).

És per aquest motiu, que molts estudis científics han centrat la seva atenció en aquest teixit com a possible teràpia per a combatre l'obesitat i altres alteracions associades.

2. La importància del BAT

Els animals homeotèrmics necessiten preservar de manera constant la temperatura del centre del seu cos, tenint en compte les fluctuacions ambientals. No obstant això, en exposició a baixes temperatures, ràpidament comencem a tremolar. Tot i així, la producció de calor generada per la contracció repetida del múscul de l'esquelet és limitada en temps (poques hores), degut al fet que el múscul es cansa i el substrat, principalment glicogen, s'exhaureix ràpidament (Haman, 2006). Addicionalment, una gran producció de calor perdurable prové del BAT.

La funció principal del BAT és la dissipació d'energia química en forma de calor mitjançant el procés de termogènesi. Una propietat donada per la presència de proteïnes desacoblants (UCP1), que desacoblen la respiració mitocondrial.

El BAT, altament innervat pel sistema nerviós simpàtic (SNS), està molt vascularitzat. Aquest factor és molt important ja que, d'una banda, assegura el subministrament d'oxigen i nutrients per a dur a terme la respiració en els mitocondris i, d'altra banda, fa que sigui un sistema més eficient a l'hora d'escalfar la sang i conduir la calor del cor cap al cervell i les extremitats.

La capacitat termogènica d'aquest teixit pren importància en recent nascuts, rosegadors i mamífers que hibernen. Tot i així, diversos estudis revelen l'existència de depòsits de BAT en humans adults al voltant del coll, clavícula i medulla espinal que, a més, està disponible i actiu per a captar i utilitzar (oxidar) àcids grassos i glucosa (Cannon and Nedergaard, 2011). Aquesta observació resulta de gran interès, ja que es pot utilitzar per a la gestió de l'obesitat, la diabetis i altres alteracions metabòliques.

S'ha demostrat també que hi ha factors que influeixen en l'augment de la quantitat d'aquest teixit, com és l'exposició al fred, i altres que fan que disminueixi, com són l'edat, el pes i l'exposició a la calor (Saito, 2013) (Fig. 1).

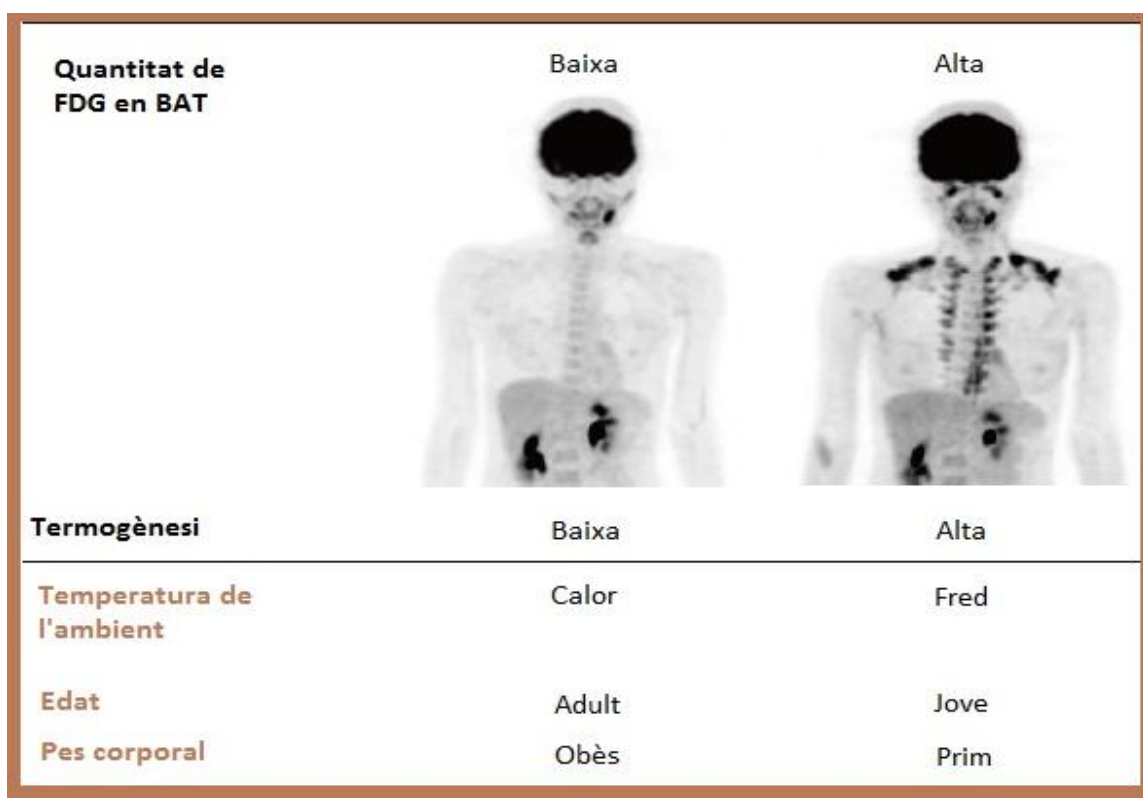


Figura 1. Radioisòtops en teixit adipós marró en humans.

Quantitats de FDG (*Fluorodeoxyglucose*) en BAT, en les cavitats claviculares i espinals, detectades per tomografia per emissió de positrons. La quantitat de FDG en BAT reflexa l'activitat termogènica, la qual està induïda per varis factors interns i externs (Saito, 2013).

Els adipòcits marrons també poden ser induïts a aparèixer en teixits adiposos blancs mitjançant el procés "d'embruniment" (Wu et al., 2012). Aquests adipòcits marrons reclutats, coneguts com a adipòcits beige, poden aparèixer després de l'exposició al fred o després d'un tractament amb agents simpàtics, com els agonistes dels receptors β_3 -adrenèrgics, en el cas dels rosegadors. La introducció del procés d'embruniment pot ser un nou mètode per augmentar la despesa energètica al cos i combatre l'obesitat en humans.

Un altre punt important del BAT és el mecanisme de captació i utilització d'àcids grassos i glucosa en la despesa energètica, ja que permet als adipòcits marrons augmentar les taxes de catabolisme i, d'aquesta manera, tractar l'obesitat i la diabetis.

3. La termogènesis

3.1. El paper de la UCP1:

La funció termogènica dels adipòcits marrons depèn de la presència de la UCP1 (*Uncoupling Protein 1*) en els seus mitocondris, comunament coneguda com a termogenina. Una proteïna que pertany a la família dels transportadors mitocondrials i que es localitza en la membrana interna dels mitocondris (Fig. 2). La UCP1 es troba present en elevades quantitats en els mitocondris de les cèl·lules del BAT, i es considera un marcador molt característic d'aquestes.

La seva presència comporta propietats essencials als adipòcits marrons (en teixits diferents del BAT, l'oxidació dels substrats està acoblat a la síntesi mitocondrial d'ATP). Aquesta proteïna actua com a canal de protons, proporcionant-los-hi així, un camí directe per a tornar a la matriu mitocondrial fent un bypass en el complex APT-sintetasa. Com a resultat, l'energia associada al gradient de protons és dissipada com a calor, enlloc de ser utilitzada per a la síntesi de la ATP (Nicholls and Locke, 1984) (Fig. 2).

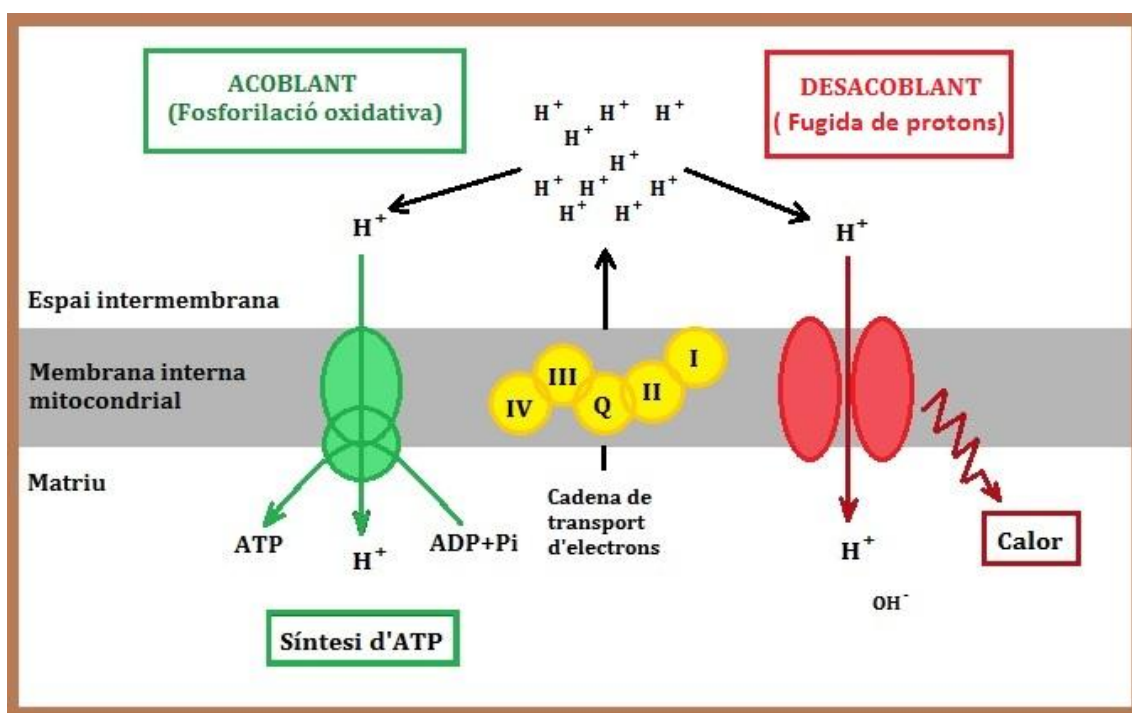


Figura 2. Fosforilació mitocondrial oxidativa amb ATP sintetasa (procés acoblant) i UCP1 (procés desacoblant), en la membrana interna dels mitocondri dels adipòcits marrons .

Per tant, la funció termogènica de les UCP1 depèn de la seva capacitat per a facilitar el flux de protons de l'espai intermembrana del mitocondri a la matriu mitocondrial.

Estudis anteriors expliquen que el transport a través de la UCP1 s'inhibeix per la unió de nucleòtids de purina com són ADP o GDP i s'activa per àcids grassos (Locke et al, 1982).

3.2. Regulació fisiològica de la termogènesi:

La regulació termogènica pren molta importància en el BAT ja que, si no està induïda, l'activitat del BAT és gairebé nul·la, mentre que quan s'activa aquest procés d'inducció, la seva acció oxidativa és molt significant.

3.2.1 Regulació termogènica induïda per fred mitjançant Norepinefrina:

La termogènesi és un procés regulat principalment pel sistema nerviós central. A través de l'exposició al fred, la disminució de la temperatura corporal envia senyals a l'hipotàlem, que innerva directament el BAT mitjançant fibres nervioses simpàtiques. La norepinefrina realitzada per aquests terminals simpàtics, activa els receptors adrenèrgics presents en la superfície dels adipòcits marrons per tal d'estimular la termogènesi. La proliferació i la diferenciació dels preadipòcits marrons només es pot promoure si l'estímul termogènic existeix.

Els adipòcits marrons madurs expressen adrenoreceptors β_1 i β_3 , però no β_2 . Tot i així, estudis recents han arribat a la conclusió que només els adrenoreceptors β_3 regulen la termogènesi (Cannon and Nedergaard, 2004).

L'estimulació dels adrenoreceptors β mitjançant norepinefrina, activa l'adenilat ciclase a través de les proteïnes G estimuladores (Gs), provocant un augment del cAMP intracel·lular i, conseqüentment, l'activació de la proteïna kinasa A (PKA) amb aquest segon missatger. Al seu torn, la PKA fosforila un seguit de proteïnes que permeten l'activació de diferents vies requerides per a la completa resposta termogènica (Figura 2). D'una banda, l'activació de la lipòlisi per PKA provoca una

major disponibilitat dels àcids grassos que, a més de servir com a substrat per a la β -oxidació, també activen la UCP1 transportadora de protons. L'augment en lipòlisi ocorre mitjançant la fosforilació directa per PKA de lipases sensibles a hormones i Perilipina (una proteïna que protegeix els triglicèrids de l'acció de les lipases).

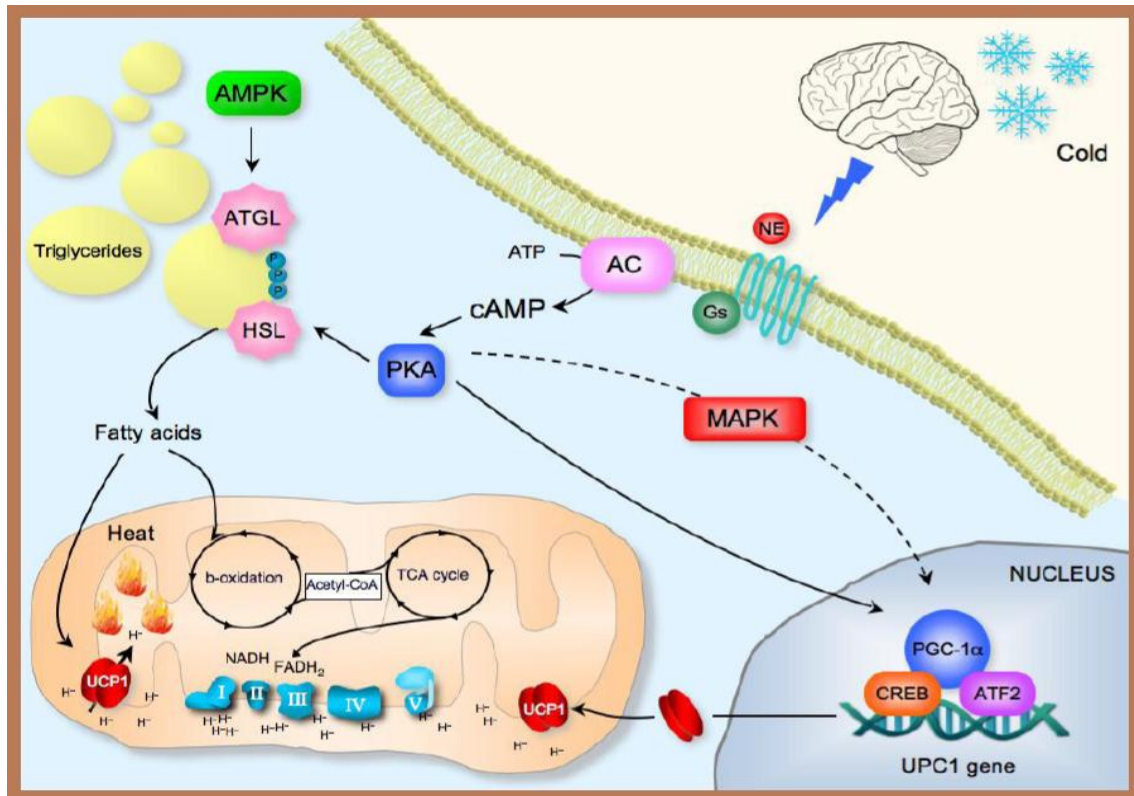


Figura 3. Mecanismes reguladors involucrats en la termogènesi adaptativa induïda per fred en el BAT. (NE, Norepinephrine; AC, Adenilate Cyclase; Gs, G Stimulatory Protein; PKA, Protein Kinase A; AMPK, AMP-activated Protein Kinase; ATGL, Adipose Triglyceride Lipase; HSL, Hormone Sensitive Lipase; P, Perilipin; MAPK, Mitogen-Activated Protein Kinase; CREB, cAMP Responsive Element Binding protein; ATF2, Activating Transcription Factor 2) (Villena, 2013).

D'altra banda, a part d'augmentar l'activitat de les UCP1, la norepinefrina també augmenta l'expressió dels gens d'aquestes proteïnes. Els reguladors principals de l'expressió induïda per fred de la UCP1 inclouen: CREB (*cAMP Responsive Element Binding protein*), la qual està directament fosforilada i activada per la PKA, per ATF2 (factor activador transcripcional 2) i PGC-1 α (*Peroxisome proliferator-activated receptor Gamma Coactivator α 1*), el qual és fosforilat per una via involucrada, la de la kinasa MAP (Cannon and Nedergaard, 2004) (Fig. 3).

3.2.2. Contribució de les hormones tiroidees en la termogènesi.

Les hormones del tiroides actuen en múltiples teixits diana, on promouen un increment total en el metabolisme i la despesa energètica. Són importants per a la funció termogènica del BAT, ja que controlen l'expressió de les UCP1 i d'altres gens requerits per a l'activitat termogènica dels adipòcits marrons, com ara la PGC-1 α .

Articles recents creuen que l'activació de la termogènesi del BAT mitjançant hormones tiroidees s'aconsegueix indirectament per l'hipotàlem, on la T3 pot actuar per un increment de lipogènesi i disminuir amb l'activitat de AMPK (Cannon and Nedergaard, 2004). Aquestes alteracions metabòliques en les neurones de l'hipotàlem poden donar lloc a una major senyal adrenèrgica cap al BAT i, conseqüentment, l'activació de la termogènesi. Tot i així, d'acord amb aquests estudis, l'efecte directe de les hormones tiroidees a la producció de calor en el BAT, és molt poc en la regulació de l'expressió de la UCP1.

3.2.3. Termogènesi induïda per la dieta:

Encara que la termogènesi induïda per el fred és la principal en la funció del BAT, molts estudis donen suport a la funció que realitza l'alimentació en l'augment de la despesa d'energia en el BAT. Les primeres indicacions del fenomen de termogènesi induïda per la dieta provenen del treball fet per Rothwell and Stock. En aquest estudi es va observar que els rosegadors alimentats amb una dieta alta en carbohidrats i greixos, mostraven un augment del to simpàtic i de l'activitat del BAT. Aquest fet donava lloc a un menor augment de pes del que s'esperava degut a les seves ingestes calòriques (Rothwell and Stock, 1979).

D'altra banda, l'expressió de les UCP1 en el BAT també augmenta en resposta a una dieta hipercalòrica en els rosegadors, però l'efecte és heterogeni en diferents estudis. Això dona peu a que, en un futur, possiblement es pugui utilitzar en humans per al control del pes i per a tractar variacions metabòliques. Dels resultats d'altres estudis recents en humans provenen evidències indirectes que mostren que la insulina augmenta el metabolisme del BAT, estimulando així la quantitat de glucosa consumida pel BAT. Suggereixen que el menjar (que eleva els

nivells de insulina), també pot activar el BAT (Zafirir, 2013). Però fins ara, no hi ha hagut estudis que mostrin una relació directa entre la sobrealimentació i l'activitat del BAT.

4) Els adipòcits “beige”:

Hi ha constància que existeix un altre tipus de cèl·lula grassa similar als adipòcits marrons en depòsits de grassa blanca. Fins no fa gaire, es pensava que els adipòcits marrons eren adipòcits blancs simplement modificats. Ara es sap que aquestes cèl·lules grasses, productores de calor i consumidores d'aliments, són en realitat parents musculars. Tant les cèl·lules musculars com els adipòcits marrons, tenen molts mitocondris que cremen els aliments per alliberar altes quantitats d'energia. Les cèl·lules musculars utilitzen aquesta energia per a la generació de molècules d'ATP que potencien la contracció muscular. En canvi, els adipòcits marrons realitzen l'energia directament com a calor mitjançant les UCP1.

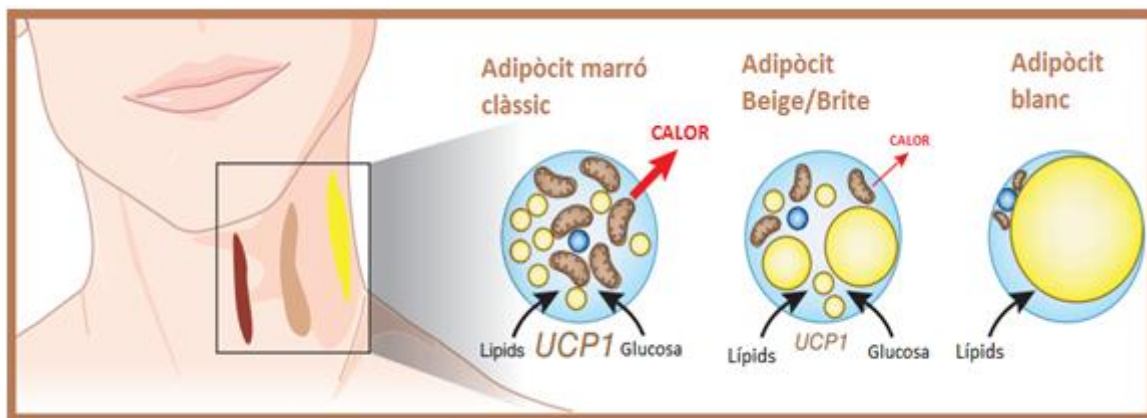


Figura 4. Cypess et al. mostra que els humans tenim tres tipus d'adipòcits. Els adipòcits marrons tenen un contingut elevadíssim de mitocondris (marró) i poques gotes de lípids (groc) al contrari dels blancs, mentre que els beige són un intermig. Aquesta comparació va relacionada amb l'expressió de UCP1 i per tant, també amb la producció de calor. (Cannon and Nedergaard, 2013)

Estudis previs expliquen l'existència d'una subpoblació de cèl·lules en els dipòsits de greix blanc que tenen l'habilitat d'expressar UCP1 i, per tant, esdevenir a bruns (Cinti, 2006). Aquests adipòcits són els anomenats beige o brite (Fig. 4). El procés “d'embruniment” ve acompanyat d'una elevada expressió del gen de UCP1, i es veu

afavorit per l'exposició al fred o a dietes hipercalòriques. Tractaments en ratolins han mostrat que aquest efecte també pot ser induït per agonistes específics dels adrenoreceptors β_3 (Wu et al. 2012).

5) El BAT com a possible solució per a combatre l'obesitat.

Una vegada ha estat constatat que el cos dels humans adults consta de quantitats de BAT, el seu procés de termogènesi passa, en l'actualitat, a ser un objectiu per als tractaments per a prevenir l'obesitat i malalties associades. Això és especialment important ja que, com hem dit inicialment, només hi ha dos fàrmacs específics per a la pèrdua de pes acceptats per la FDA (Fentermina, i Orlistat), focalitzats principalment en la reducció de la ingesta energètica, i cap d'ells proporciona una eficàcia clínica a llarg termini.

Mirant al futur, es plantegen dos enfocaments generals que es podrien utilitzar per augmentar la massa del BAT i la seva activitat: l'enfocament farmacològic *in vivo* (utilitzant petites molècules i factors de creixement per tal d'estimular el creixement, la diferenciació i l'activació del BAT) i l'enfocament *ex vivo*, basat en les cèl·lules (ja que, degut a avenços recents en l'adipogènesi bruna, es podria augmentar la diferenciació grassa de cèl·lules progenitores i ser implantades *in vitro* a pacients que vulguin perdre pes) (Fig. 5).

L'enfocament farmacològic és molt atractiu, ja que l'augment de la despesa energètica mitjançant la termogènesi ha demostrat ser molt efectiu per tal d'aconseguir la pèrdua de pes (en rossegadors). Per exemple, el dinitrofenol (DNP), un desacoblador no selectiu de l'oxidació mitocondrial, que s'ha vist que augmenta la despesa energètica de manera sostinguda i sense tolerància. Però la gran quantitat d'efectes adversos potencialment greus que pot presentar, impedeix el seu ús com a possible teràpia.

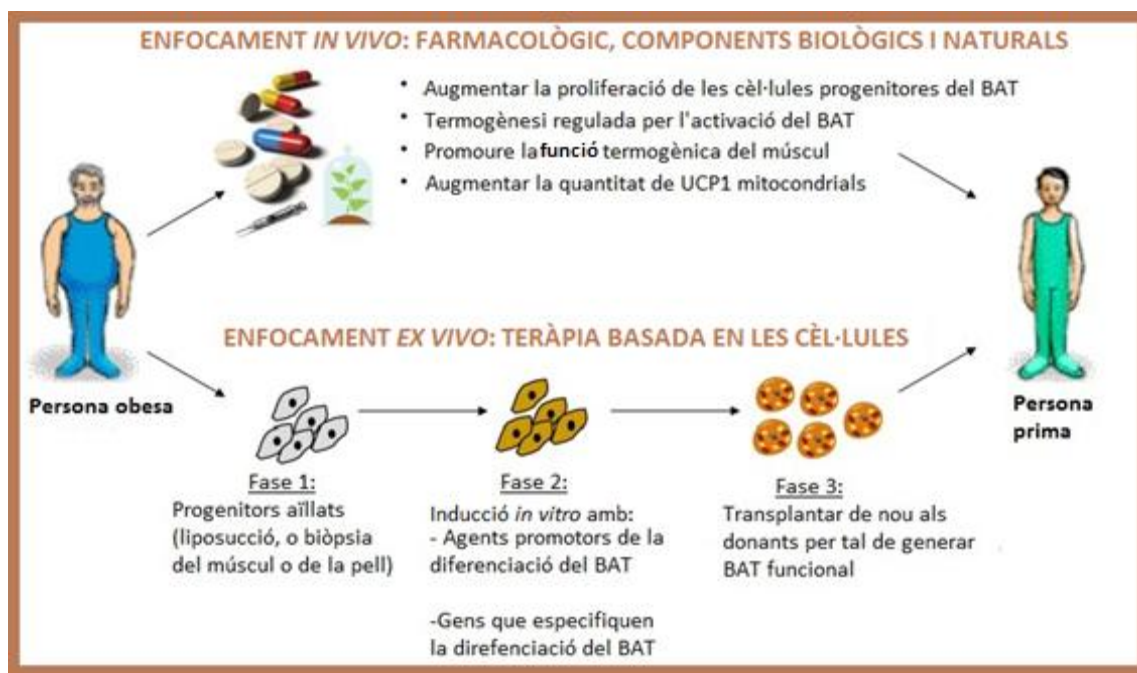


Figura 5. Enfocaments per a augmentar la termogènesi com a teràpia contra la obesitat (Tseng et al., 2010)

Els tractaments amb fàrmacs, que fan que incrementi l'activitat del BAT, podrien ser utilitzats només per uns períodes de temps definits. Amb la necessitat de ser examinats.

Com a components naturals, en l'enfocament *in vivo*, es troben els aliments. La inducció més important de la termogènesi, com hem comentat anteriorment, és realitza mitjançant el fred, però una exposició prolongada a aquest és difícil. Es creu però, que l'estímul que emet el fred el reben els TRP (*transient receptor potential channels*). Hi ha varis ingredients en els aliments que actuen com a agonistes a aquests receptors, com el mentol, elements de l'all, la canyella, etc (Fig. 6). El més estudiat és la capsaïcina, l'element picant principal dels pebrots picants, que actua com a agonista significant en els TRP, juntament amb els seus anàlegs no picants (capsinoids). Per tant, aquests elements augmenten l'activació del sistema simpàtic i activen la termogènesi, fent que augmenti la despesa energètica. És per aquest motiu que capsaïcina/capsinoids, com altres ingredients en els aliments, poden ser possibles propostes de teràpies contra l'obesitat fàcilment aplicables en la vida quotidiana. També s'han descobert altres aliments que tenen propietats d'antiobesitat, com són la fucoxantina (element d'algunes algues) o certs vegetals que estimulen la producció i secreció de bilis, facilitant així la digestió de greixos.

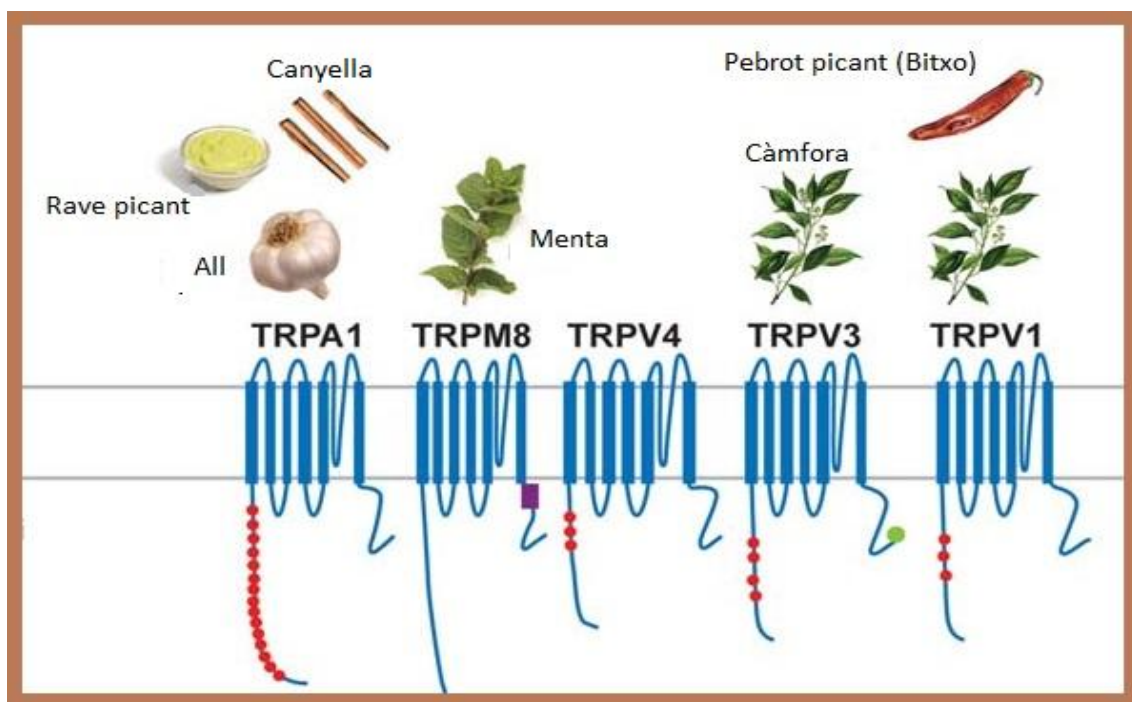


Figura 6. Diferents aliments amb elements agonistes dels TRP (*transient receptors potential channels*), i per tant, inductors de la termogènesi regulada per fred mitjançant el sistema nerviós simpàtic (Saito, 2013).

6) Conclusions:

L'obesitat no és només un problema greu que ens preocupa actualment, sinó que comporta altres problemes per a la salut com malalties cardiovasculars, dislipèmies, diabetis de tipus 2 o fins i tot pot provocar càncer. Fins ara, els enfocaments terapèutics es basaven en disminuir la ingesta calòrica, però l'alt percentatge de gent amb aquest problema demostra que això no és suficient per a solucionar-ho. Per tant, es considera molt necessària la investigació de nous tractaments per a combatre l'obesitat.

El recent descobriment de BAT en humans adults ha obert noves fronteres terapèutiques per a poder combatre l'obesitat. D'altra banda, la idea d'augmentar les quantitats d'adipòcits marrons/beige, i per tant l'activitat termogènica, es podria utilitzar per a reduir les quantitats de grassa corporal. En estudis realitzats amb rosegadors, als quals se'ls ha augmentat el nombre d'adipòcits marrons o

beige, així com la seva activitat, s'ha pogut constatar que aquests mostren reduccions en el seu pes corporal i millores en el seu perfil metabòlic. Desafortunadament, fins ara, la majoria de fàrmacs que s'han provat amb el propòsit d'incrementar la termogènesi adaptativa del BAT han resultat fallits en humans.

Tot i així, noves investigacions realitzades durant aquests últims anys, permeten la identificació de noves molècules (per exemple la irisina) amb propietats terapèutiques potencials. Aquestes molècules senyalitzadores es poden utilitzar directament com a fàrmacs per a promoure la pèrdua de pes, un cop la seva seguretat i eficàcia siguin aprovades. D'altra banda, els aliments també han demostrat ser un fort potencial en aquest àmbit. Certs elements que es troben en alguns d'aquests aliments poden promoure la termogènesi del BAT, d'altres poden augmentar la secreció de sals biliars de l'estomac per tal de digerir millor els greixos.

Tenint en compte els grans avenços que s'estan realitzant en la comprensió dels mecanismes que regulen el desenvolupament i l'activitat del BAT, és previsible que en un futur es puguin trobar nous fàrmacs centrats en aquest teixit que puguin arribar a combatre l'obesitat.

Cal dir però, que aquestes investigacions no s'han pogut dur a terme fins a l'actualitat degut a la complexitat que aquest teixit comporta, tant en el seu desenvolupament com en la seva regulació. Els principals obstacles són; la baixa quantitat de BAT en humans en comparació amb els rosegadors (especialment en individus obesos i de major edat), i les estratègies per augmentar la seva massa i la seva activitat de manera sostinguda, ja que està regulat pel sistema nerviós central, també molt complex.

Tot i així, caldria començar per educar a la societat amb la finalitat de no haver d'arribar fins aquestes dades extremes de casos d'obesitat. No totes les solucions depenen sempre de la ciència, a vegades és molt més "senzill". Cal conscienciar a la societat de la importància que tenen els costums alimentaris i els hàbits saludables, per poder aturar aquestes xifres que estan creixent exponencialment.

7) Bibliografia

- Bartelt A. et al. 2011. Brown adipose tissue activity controls triglyceride clearance. *Nature Med*, 17 (2): (200-206)
- Cannon B. and Nedergaard J. 2004. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Nature*, 84: (277-359)
- Cannon B. and Nedergaard J. 2011. Yes, even human brown fat is on fire. *J Clin Invest*, 122 (2): (486-489)
- Cannon B. and Nedergaard J. 2012. Neither brown nor white. *Nature*, 488: (286-287)
- Cannon B. and Nedergaard J. 2013. How brown is brown fat? It depends where you look. *Nature Med*, 19 (5): (540-541)
- Cinti S. 2006. The role of brown adipose tissue in human obesity. *Nature*, 16; (569-574)
- Cypess AM. et al. 2009. Identification and importance of Brown Adipose Tissue in adults humans. *The New England Journal of Medicine*, 360: (1509-1517)
- Cypess AM. and Kahn CR. 2010. Brown fat as a therapy for obesity and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 17(2): (143-149).
- Enerbäck S. 2010. Human Brown Adipose Tissue. *Int J Obes (Lond)*, 11; (248-252)
- Giralt M. and Villarroya F. 2013. White, Brown, Beige/Brite: Different Adipose Cells for Different Functions?. *Endocrine press*, 154(9); (2992-3000)
- Hamman F. 2006. Shivering in the cold: from mechanisms of fuel selection to survival. *J Appl Physiol*, 100: (1702-1708)
- Jung, RT. 2013. Obesity as a disease. *Environ Res*, 53 (2): (307-321)
- Kajimura S. and Saito M. 2013. A New Era in Brown Adipose Tissue Biology: Molecular Control of Brown Fat Development and Energy Homeostasis. *The Annual Review of Physiology* , 76; (13.1-13.25)
- Kozak LP. 2010. Brown Fat and the Myth of Diet-Induced Thermogenesis. *Cell metab.*, 11(4): (263-267)
- Locke RM. et al. 1982. Functional characterization of UCP1 in the common carp: uncoupling activity in liver mitochondria and cold-induced expression in the brain. *J Comp Physiol B* , 100 (743-752)
- Lockie SH., Stefanidis A., Oldfield, BJ. and Perez D. 2013. Brown adipose tissue thermogenesis in the resistance to and reversal of obesity. *Adipocyte*, 1; 2 (4): (196-200)
- Louie SM. et al. 2013. Mechanisms linking obesity and cancer. *Biochim Biophys Acta*, (1499-1508)
- Masters RK. et al. 2013. The Impact of Obesity on US Mortality Levels: The Importance of Age and Cohort Factors in Population Estimates. *American Journal of Public Health*, 103 (10): (1895-1901)
- Nedergaard J. 2010. Three years with adult human brown adipose tissue. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1212: (20-36)

- Nedergaard J., Bengtsson T. and Cannon B. 2011. New Powers of Brown Fat: Fighting the Metabolic Syndrome. *Cell metab.*, 13: (238-240)
- Nicholls D. and Locke RM. 1984. A History of the First Uncoupling Protein, UCP1. *BMC Evol Biol.*, 31 (5): (399-406)
- Peschechera A. and Ecke J. 2013. "Browning" of adipose tissue – regulation and therapeutic perspectives. *Arch Physiol Biochem.*, 119(4): (151–160)
- Rothwell and Stock. 1979. Brown adipose tissue and diet-induced thermogenesis. *Br J Nutr.*, 281: (31-35)
- Saito M. 2013. Brown Adipose Tissue as a Regulator of Energy Expenditure and Body Fat in Humans. *Diabetes Metab J.*, 37: (22-29)
- Saito M. 2013. Human brown adipose tissue: regulation and anti-obesity potential. *Endocr J.*: (1-8)
- Schulz TJ. and Tseng, YH. 2013. Brown adipose tissue: development, metabolism and beyond. *Biochem J.*, 453; (167-178)
- Townsend KL. and Tseng, Y. 2013. Brown fat fuel utilization and thermogenesis. *Trends Endocrinol Metab.*, 20: (1-10)
- Tseng Y., Cypess AM. and Kahn CR. 2010. Cellular Bioenergetics as a Target for Obesity Therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 9 (6): (465-482)
- Villena JA. 2013. Brown adipose tissue and control of body weight: a new potential target for the Treatment of Obesity. *Nature*: (1-25)
- Whittle AJ., López M. and Vidal-Puig A. 2011. Using Brown adipose tissue to treat obesity – the central issue. *Trends Mol Med*, 17 (8): (405-411)
- Wu J. et al. 2012. Beige Adipocyte Are a Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human. *Cell.*, 150: (366-376)
- Zafir B. 2013. Brown Adipose Tissue: Research Milestones of a Potential Player in Human Energy Balance and Obesity. *Horm Metab Res.*, 45: (774–785)